

© коллектив авторов, 2017

УДК 615.038+616-097

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-39-45

Влияние препарата антител к гликопротеину CD4 и гамма-интерферону человека на клеточное звено иммунитета и концентрации цитокинов у пациентов с ВИЧ и сочетанной инфекцией вирусом гепатита С на фоне антиретровирусной терапии

А.В. Стрыгин^{1,2}, А.М. Доценко^{1,2}, А.О. Стрыгина^{1,2}, Е.И. Морковин^{1,2}, В.И. Петров¹¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия²Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

Цель: изучить влияние препарата антител к гликопротеину CD4 и γ -интерферону человека на клеточное звено иммунитета и концентрации основных цитокинов у больных с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС) на фоне проводимой антиретровирусной терапии (АРВТ). **Материалы и методы:** работа выполнена в рамках рандомизированного клинического исследования в параллельных группах. Больные были разделены на 4 группы: пациенты с ВИЧ, получающие АРВТ (20) или АРВТ в сочетании с препаратом антител (ПАТ) (19); пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получающие АРВТ (17) или АРВТ в сочетании с ПАТ (20). Срок наблюдения составил 3 месяца. Оценивались субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+), концентрации цитокинов (IL-2, IL-4, INF- γ) и вирусная нагрузка ВИЧ. **Результаты:** в группах, получавших ПАТ в составе АРВТ, обнаружено достоверное увеличение содержания CD4+ клеток и продукции INF- γ , сочетавшееся с тенденцией к более выраженному снижению вирусной нагрузки ВИЧ. **Заключение:** Применение препарата антител к гликопротеину CD4 и γ -интерферону человека в сочетании с АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС позволяет увеличить содержание CD4+ клеток и продукцию INF- γ . Это сопровождается тенденцией к увеличению количества пациентов со снижением вирусной нагрузки ВИЧ менее 50 копий/мл. Таким образом, включение препарата антител к гликопротеину CD4 и γ -интерферону человека в терапию пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяет улучшить противовирусный иммунитет, что позволяет рекомендовать дальнейшее клиническое изучение этого препарата при терапии ВИЧ-инфекции в составе АРВТ.

Ключевые слова: ВИЧ, гепатит С, коинфекция, антитела к CD4 и INF- γ человека.

Для цитирования: Стрыгин А.В., Доценко А.М., Стрыгина А.О., Морковин Е.И., Петров В.И. Влияние препарата антител к гликопротеину CD4 и гамма-интерферону человека на клеточное звено иммунитета и концентрации цитокинов у пациентов с ВИЧ и сочетанной инфекцией вирусом гепатита С на фоне антиретровирусной терапии. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(2):39-45. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-39-45

Контакты: Стрыгин Андрей Валерьевич, drumsav@mail.ru.

The impact of antibodies to human glycoprotein CD4 and gamma-interferon on the t-cell immunity and the cytokine levels in patients co-infected with HIV/HCV during the antiretroviral therapy

A.V. Strygin^{1,2}, A.M. Docenko^{1,2}, A.O. Strygina^{1,2}, E.I. Morkovin^{1,2}, V.I. Petrov¹¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia²Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd, Russia

Objective: This work was to estimate the influence of antibodies to human glycoprotein CD4 and IFN- γ on the T-cell immunity and the cytokine levels in patients with HIV and HIV/HCV during the standard antiretroviral therapy. **Materials and methods:** Randomized clinical trial in parallel groups. 4 groups were included: patients with HIV receiving ART (20) or ART and antibodies (AB) (19) for 3 months; patients with HIV/HCV, receiving ART (17) or ART and AB (20) for 3 months. The obtained data included: CD3+, CD4+, CD8+ cell count; IFN- γ , IL-2 and IL-4 concentrations; HIV viral load. **Results:** The significant increase of CD4+ cell number and IFN- γ were found in patients receiving ART and antibodies. These changes were followed with more significant decline in the viral load. **Conclusion:** The antibodies to human glycoprotein CD4 and IFN- γ

added to standard ART increased the CD4+ cell count and IFN- γ levels in patients with HIV/HCV, followed by the trend to increase the number of patients with viral load >50 ml-1. Thus, the administration of ART supplemented with antibodies to human glycoprotein CD4 and IFN- γ resulted in the increase of antiviral immunity. Further clinical trials in HIV or HIV patients with co-infections could be recommended.

Key words: HIV, HCV, co-infection, antibodies to human CD4 and IFN- γ

For citation: Strygin A.V., Docenko A.M., Strygina A.O., Morkovin E.I., Petrov V.I. The impact of antibodies to human glycoprotein CD4 and gamma-interferon on the t-cell immunity and the cytokine levels in patients co-infected with HIV/HCV during the antiretroviral therapy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(2):39-45. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-2-39-45

Corresponding author: Strygin Andrej Valerevich, drumsav@mail.ru.

Введение

Одним из перспективных направлений в разработке новых средств антиретровирусной терапии (АРВТ) является поиск способов воздействия на гликопротеин CD4 и клеточные корецепторы CXCR4 и CCR5 [1-4]. Эти макромолекулы, экспрессируемые на поверхности Т-лимфоцитов, макрофагов, а также микроглии и дендритных клеток [5], необходимы для проникновения ВИЧ в клетку. При взаимодействии и связывании вириона с гликопротеином CD4 на мембране CD4+ клетки, конформация вирусного гликопротеина gp120 изменяется, и концевые участки трансмембранного гликопротеина gp41 проникают в плазматическую мембрану клетки, инициируя слияние вириона с клеткой-хозяином [6]. В то же время, широкого внедрения препаратов, блокирующих CD4-рецепторы или его корецепторы, пока не произошло: на сегодняшний день из данной группы доступен только мавиравок [3]. Экспериментальные данные, полученные при манипуляциях с генетическим аппаратом CD4+ клеток [4], позволяют предполагать наличие у препаратов с подобными мишенями способности элиминировать ВИЧ из организма, чего не в состоянии сделать современная АРВТ [10].

С другой стороны, общее повышение эффективности и доступности АРВТ отчасти способствовало увеличению негативного вклада оппортунистических инфекций в качество и продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией. Наиболее серьезные коинфекции, вызываемые вирусом гепатита С (ВГС) и микобактерией туберкулеза, значительно ухудшают прогноз и осложняют лечение коинфицированных больных [7]. В подобных ситуациях перспективным может быть воздействие на систему цитокинов [8], в том числе, назначение индукторов эндогенного синтеза интерферонов, одним из которых могут выступать антитела к IFN- γ [9, 10].

Целью исследования — изучение влияния препарата антител к гликопротеину CD4 и γ -интерферону человека на клеточное звено иммунитета (CD3+, CD4+ и CD9+ Т-лимфоциты) и концентрации основных цитокинов (IFN- γ , IL-2, IL-4) у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС на фоне проводимой АРВТ.

Материалы и методы

Работа проводилась ГКУЗ «Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекцион-

ными заболеваниями» и ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр» после получения разрешения от регионального независимого этического комитета (IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)): протокол № 82-2014 от 20 июня 2014 г). 76 пациентов были разделены на 4 группы в соответствии со схемой терапии и заболеванием: пациенты с ВИЧ, получающие АРВТ (20) или АРВТ в сочетании с препаратом антител (19); пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получающие АРВТ (17) или АРВТ в сочетании с препаратом антител (20). Оценивались следующие показатели: субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+), цитокиновый статус (IL-2, IL-4, INF- γ) и вирусная нагрузка ВИЧ. В работу не включались пациенты с тяжёлыми поражениями печени, сопутствующими заболеваниями в стадии обострения, беременные женщины, а также потребители инъекционных наркотических средств. В случае невыполнения рекомендаций по регулярному приему препарата и своевременному обследованию, а также при нежелании больного продолжать лечение, предполагалось исключение из исследования.

Наблюдение продолжалось 3 месяца. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии со стандартами терапии ВИЧ-инфекции, предполагающими применение ингибиторов обратной транскриптазы — зидовудина (300 мг, 2 р./сут.), ламивудина (150 мг 2 р./сут.) и эфавиренза (600 мг 1 р./сут.). Препарат антител к γ -интерферону и гликопротеину CD4 человека (ПАТ) назначался 2 раза в день сублингвально [11].

Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием программ GraphPad Prism 5.0 и Statistica 8.0. Межгрупповые различия по количественным признакам оценивались в ходе многофакторного дисперсионного анализа (Factorial ANOVA) с пост-хот тестом Ньюмена-Кейлса (Newman-Keuls test). Для сравнения качественных показателей использовался точный тест Фишера (Fisher's exact test).

Результаты

Изменения, произошедшие в клеточном звене иммунитета, в первую очередь, были связаны с увеличением общего количества лимфоцитов и ростом количества CD4+ клеток (рисунок 1). У больных с ВИЧ, получавших ПАТ в сочетании с АРВТ, эти показатели статистически значимо превосходили исходные значения ($p < 0,001$), а

уровень CD4+ клеток значительно превышал показатели группы, получавшей только АРВТ ($p < 0,001$). В группе больных ВИЧ и ВГС, получавших АРВТ и ПАТ, отмечались аналогичные изменения, причём статистически значимое увеличение CD3+ клеток происходило и по отношению к группе сравнения ($p < 0,001$). Этим изменениям сопутствовало значимое снижение количества CD8+ клеток ($p < 0,01$ к группе с ВИЧ и ВГС, получавшей только АРВТ; $p < 0,001$ к исходным значениям).

Изменения, произошедшие в цитокиновой регуляторной сети, затрагивали продукцию IFN- γ и IL-4: их плазменные концентрации увеличились в обеих группах больных, получавших ПАТ (рисунок 2), статистически значимо превысив показатели групп, получавших стандартную АРВТ ($p < 0,05$ для IL-4; $p < 0,001-0,01$ для IFN- γ). Статистически значимое увеличение концентраций IL-2 отмечалось только у больных с ВИЧ, получавших АРВТ и ПАТ.

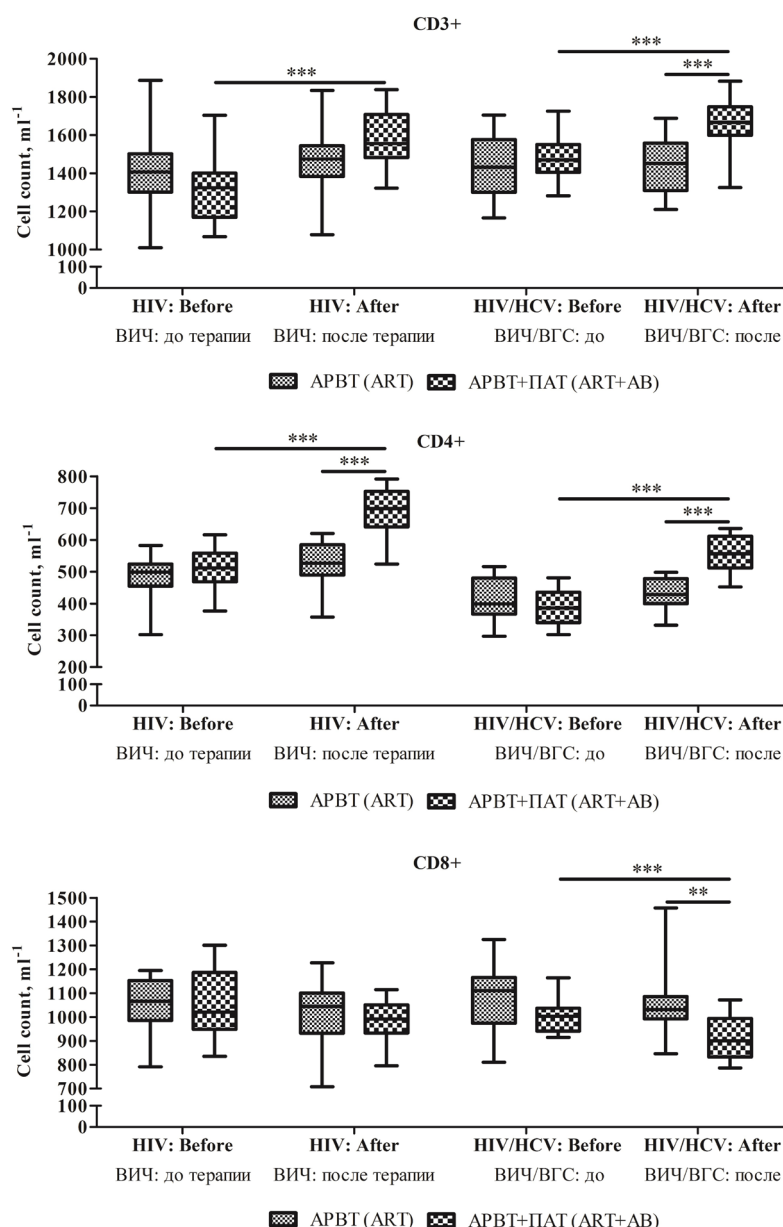


Рисунок 1. Влияние проводимой терапии на состояние клеточного звена иммунитета

Figure 1. The impact of the therapy on the T-cell immunity

Примечание: выполнен многофакторный дисперсионный анализ с пост-хок тестом Ньюмена-Кейлса; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; сравниваемые группы данных обозначены горизонтальными линиями.

Note: Factorial ANOVA, Newman-Keuls post-hoc test; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; comprised data sets are shown with horizontal lines.

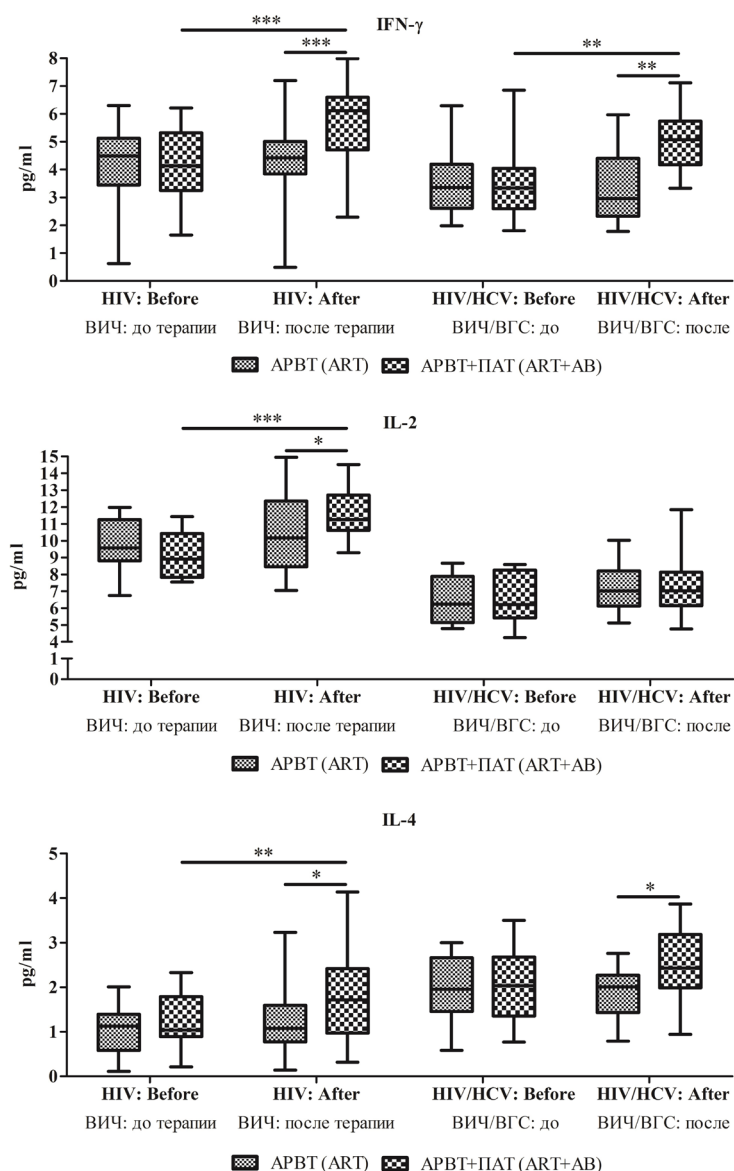


Рисунок 2. Влияние проводимой терапии на концентрации цитокинов

Figure 2. The impact of the therapy on the cytokine concentrations

Примечание: выполнен многофакторный дисперсионный анализ с пост-хок тестом Ньюмена-Кейлса; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; сравниваемые группы данных обозначены горизонтальными линиями.

Note: Factorial ANOVA, Newman-Keuls post-hoc test; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; comprised data sets are shown with horizontal lines.

Статистически значимое снижение количества копий РНК ВИЧ в плазме крови больных, по сравнению с исходными значениями, отмечалось во всех исследуемых группах (рис. 3, $p < 0,05$). При этом снижение вирусной нагрузки у пациентов с моноинфекцией ВИЧ, получавших АРВТ и ПАТ, оказалось достоверно ниже, чем в группе, получавшей стандартную терапию ($p < 0,05$). Внимания также заслуживает тенденция ($p = 0,0867$) к увеличению количества пациентов с вирусной нагрузкой ВИЧ менее

50 копий/мл на фоне приёма ПАТ. В то же время, для более достоверных выводов необходимо большее количество наблюдений.

Обсуждение

Известно, что истощение пула CD4+ клеток является важным показателем, отражающим тяжесть ВИЧ-инфекции [12]. В настоящем исследовании отмечалось

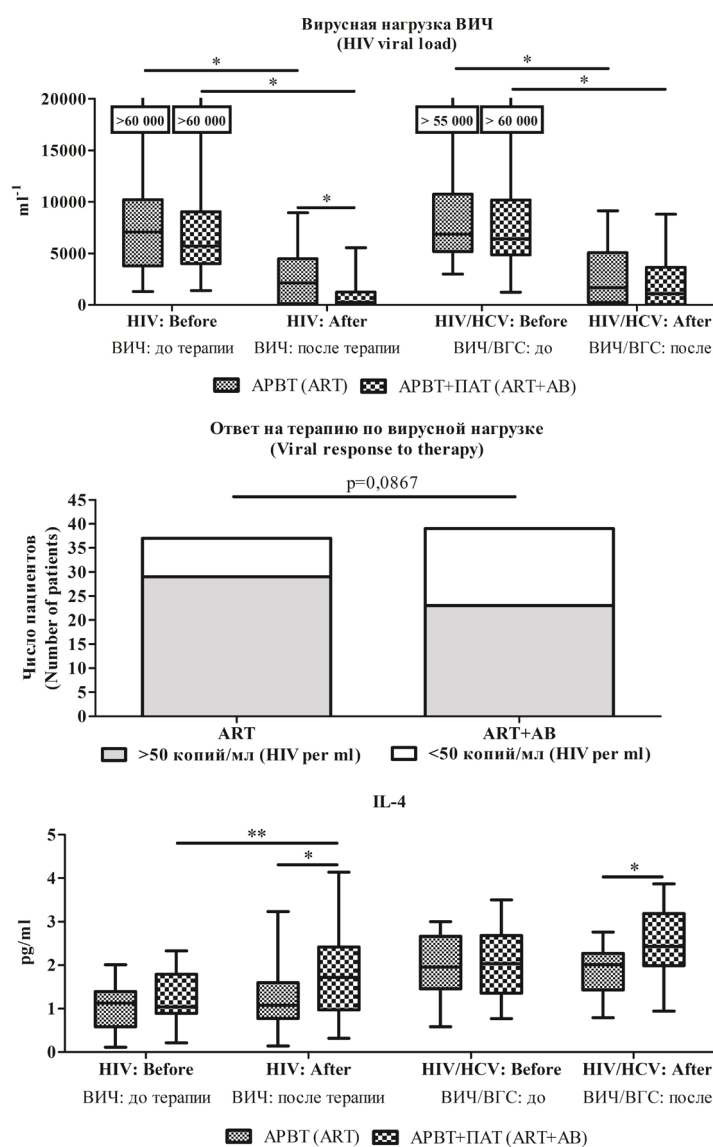


Рисунок 3. Вирусная нагрузка ВИЧ и ответ на терапию
Figure 3. HIV viral load and the viral response to the therapy

Примечание: Вверху выполнен многофакторный дисперсионный анализ с пост-хок тестом Ньюмена-Кейлса; * — $p < 0,05$; сравниваемые группы данных обозначены горизонтальными линиями, в прямоугольниках обозначены пределы максимальных значений вирусной нагрузки. Внизу: проведен анализ по точному тесту Фишера, $p = 0,0867$.
 Note: Top: Factorial ANOVA, Newman-Keuls post-hoc test; * — $p < 0,05$; comprised data sets are shown with horizontal lines, rectangles show the upper limits of viral load. Bottom: Fisher's exact test, $p = 0,0867$.

статистически значимое увеличение количества CD4+ клеток и соотношения между CD4+ и CD8+ клетками, произошедшее в группах больных, получавших ПАТ в сочетании с АРВТ. Увеличение количества CD4+ клеток может быть объяснено снижением их деструкции, которая осуществляется путём образования синцитиев из клеток, несущих на поверхности вирусные белки gp120 и gp41, и клеток, содержащих гликопротеин CD4 [13, 14]. Данные изменения в сочетании с увеличением количества IFN- γ свидетельствует не только о большей выживаемости

лимфоцитов, но и об увеличении их функциональных возможностей.

С этих позиций можно сделать вывод, что препарат антител к гликопротеину CD4 и гамма-интерферону, позволяет улучшить состояние клеточного звена иммунитета за счёт увеличения CD4+ клеток в периферической крови, нормализовать иммунорегуляторный индекс, а также повысить продукцию IL-4, регулирующего биосинтез антител, рост и дифференцировку В-лимфоцитов [8]. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с конкурен-

цией антител и вируса за гликопротеин CD4, в результате которой снижается вероятность фузии вируса, а также с воздействием на процессы активации В-лимфоцитов и образование циркулирующих иммунных комплексов, способствующих распространению вируса в другие ткани [13, 15].

Заключение

Применение препарата антител к гликопротеину CD4 и γ -интерферону человека в сочетании с АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС позволяет увеличить содержание CD4+ клеток и продукцию IFN- γ . Это сопро-

ждается тенденцией к увеличению количества пациентов со снижением вирусной нагрузки ВИЧ менее 50 копий/мл. Таким образом, включение препарата антител к гликопротеину CD4 и γ -интерферону человека в терапию пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяет улучшить противовирусный иммунитет, что позволяет рекомендовать дальнейшее клиническое изучение этого препарата при терапии ВИЧ-инфекции в составе АРВТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Lodenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. // *Blood*. – 2011. – V. 117(10). – p. 2791-9. doi: 10.1182/blood-2010-09-309591
2. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 360(7). – p. 692-8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905
3. Olson W.C., Jacobson J.M. CCR5 monoclonal antibodies for HIV-1 therapy. // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2009. – V. 4(2). – p. 104-11. doi: 10.1097/COH.0b013e3283224015
4. Tebas P, Stein D, Tang W.W., Frank I, Wang S.Q., Lee G., et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 370(10). – p. 901-10. doi: 10.1056/NEJMoa1300662
5. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4 // *Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2009. – V. 4(2). – p. 96-103. doi: 10.1097/COH.0b013e328324bbec
6. Bai Y, Xue H, Wang K, Cai L, Qiu J, Bi S, et al. Covalent fusion inhibitors targeting HIV-1 gp41 deep pocket. // *Amino Acids*. – 2013. – 44(2). – p. 701-13. doi: 10.1007/s00726-012-1394-8
7. Chu C., Selwyn P.A. Complications of HIV infection: a systems-based approach. // *Am. Fam. Physician*. – 2011. – V. 83(4). – p. 395-406.
8. Copeland K.F. Modulation of HIV-1 transcription by cytokines and chemokines. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2005. – V. 5(12). – p. 1093-101.
9. Стрыгин А.В., Несмиянов П.П., Стрыгина А.О. Влияние антител к гамма-интерферону на показатели клеточного звена иммунитета и цитокиновый профиль ВИЧ-инфицированных больных. // *Российский аллергологический журнал*. – 2012. – № 1. – С. 298-299.
10. Epstein O.I., Sherstoboev E.Y., Martyushev-Poklad A.V., Dugina Y.L., Sergeeva S.A., Dygai A.M. Dose-dependent effects and specificity of action of antibodies to endogenous regulators in ultralow doses // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 137. – P. 460-2.
11. Стрыгин А.В., Стрыгина А.О., Морковин Е.И. Влияние препарата антител к гамма-интерферону и CD4 на показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов. // *Вестник ВолгГМУ*. – 2017. – № 1 (61). – с. 46-49.
12. May M.T., Gompels M., Delpech V., Porter K., Orkin C., Kegg S., et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. // *AIDS*. – 2014. – V. 28(8). – p. 1193-202. doi: 10.1097/QAD.0000000000000243.

REFERENCES

1. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Lodenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(10):2791-9. doi: 10.1182/blood-2010-09-309591
2. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(7):692-8. doi: 10.1056/NEJMoa0802905
3. Olson WC, Jacobson JM. CCR5 monoclonal antibodies for HIV-1 therapy. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2009;4(2):104-11. doi: 10.1097/COH.0b013e3283224015
4. Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(10):901-10. doi: 10.1056/NEJMoa1300662
5. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2009;4(2):96-103. doi: 10.1097/COH.0b013e328324bbec
6. Bai Y, Xue H, Wang K, Cai L, Qiu J, Bi S, et al. Covalent fusion inhibitors targeting HIV-1 gp41 deep pocket. *Amino Acids*. 2013;44(2):701-13. doi: 10.1007/s00726-012-1394-8
7. Chu C, Selwyn PA. Complications of HIV infection: a systems-based approach. *Am. Fam. Physician*. 2011;83(4):395-406.
8. Copeland KF. Modulation of HIV-1 transcription by cytokines and chemokines. *Mini Rev. Med. Chem.* 2005;5(12):1093-101.
9. Strygin AV, Nesmiyanov PP, Strygina AO. Influence of antibodies to gamma-interferon on the cell immunity and cytokine profile of HIV-infected patients. *Russian allergology journal*. 2012;(1):298-299. (in Russ.)
10. Epstein OI, Sherstoboev EY, Martyushev-Poklad AV, Dugina YL, Sergeeva SA, Dygai AM. Dose-dependent effects and specificity of action of antibodies to endogenous regulators in ultralow doses. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004;137:460-2.
11. Strygin AV, Strygina AO, Morkovin EI. Effects of human γ -interferon and CD4 glycoprotein antibodies on the immune system indices in HIV-infected patients. *Vestnik VolgGMU*. 2017;1(61):46-49. (in Russ.)
12. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(8):1193-202. doi: 10.1097/QAD.0000000000000243
13. Alimonti JB, Ball TB, Fowke KR. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS. *J. Gen. Virol.* 2003;84(7):1649-61. doi: 10.1099/vir.0.19110-0
14. Campbell GR, Watkins JD, Esquieu D, Pasquier E, Loret

13. Alimonti J.B., Ball T.B., Fowke K.R. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS // *J. Gen. Virol.* – 2003. – 84(Pt. 7). – p.1649-61. doi: 10.1099/vir.0.19110-0
14. Campbell G.R., Watkins J.D., Esquieu D., Pasquier E., Loret E.P., Spector S.A. The C terminus of HIV-1 Tat modulates the extent of CD178-mediated apoptosis of T cells. // *J. Biol. Chem.* – 2005. – 280(46). – p.38376-82. doi: 10.1074/jbc.M506630200
15. Deeks S.G., Lewin S.R., Havlir D.V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. // *Lancet.* – 2013. – 382(9903). – p.1525-33. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7
- EP, Spector S.A. The C terminus of HIV-1 Tat modulates the extent of CD178-mediated apoptosis of T cells. *J. Biol. Chem.* 2005;280(46):38376-82. doi: 10.1074/jbc.M506630200
15. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet.* 2013;382(9903):1525-33. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61809-7

Информация об авторе

Стрыгин Андрей Валерьевич, зав. кафедрой фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ, зав. лаб. геномных и протеомных исследований ВМНЦ, к.м.н., Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр, drumsav@mail.ru.

Доценко Анна Михайловна, ассистент⁽¹⁾, младший научный сотрудник⁽²⁾, кафедра фундаментальной медицины ВолгГМУ⁽¹⁾, лаборатория геномных и протеомных исследований ВМНЦ⁽²⁾, e-mail: ev8278@mail.ru

Стрыгина Анна Олеговна, ассистент⁽¹⁾, научный сотрудник⁽²⁾, кафедра иммунологии и аллергологии ВолгГМУ⁽¹⁾, лаборатория геномных и протеомных исследований ВМНЦ⁽²⁾, e-mail: strygachenok@gmail.com

Морковин Евгений Игоревич, доцент кафедры⁽¹⁾, старший научный сотрудник⁽²⁾, кафедра фундаментальной медицины ВолгГМУ⁽¹⁾, лаборатория геномных и протеомных исследований ВМНЦ⁽²⁾, orcid.org/0000-0002-7119-3546, e-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Петров Владимир Иванович, заведующий кафедрой⁽¹⁾, Академик РАН, профессор, д.м.н., кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ⁽¹⁾, e-mail: post@volgmed.ru

Information about the author

Strygin Andrey V., Head of Department⁽¹⁾, Head of Laboratory⁽²⁾, PhD, Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University⁽¹⁾, Laboratory of Genomics and Proteomics, Volgograd Medical Research Center⁽²⁾, e-mail: drumsav@mail.ru

Docenko Anna M., Assistant Lecturer⁽¹⁾, Junior Research Fellow⁽²⁾, Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University⁽¹⁾, Laboratory of Genomics and Proteomics, Volgograd Medical Research Center⁽²⁾, e-mail: ev8278@mail.ru

Strygina Anna O., Assistant Lecturer⁽¹⁾, Research Fellow⁽²⁾, Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University⁽¹⁾, Laboratory of Genomics and Proteomics, Volgograd Medical Research Center⁽²⁾, e-mail: strygachenok@gmail.com

Morkovin Evgeny I., Associate Professor⁽¹⁾, Senior Research Fellow⁽²⁾, Department of Fundamental Medicine and Biology, Volgograd State Medical University⁽¹⁾, Laboratory of Genomics and Proteomics, Volgograd Medical Research Center⁽²⁾, orcid.org/0000-0002-7119-3546, e-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Petrov Vladimir I., Head of Department⁽¹⁾, Full member of Russian Academy of Sciences, Professor, Sec. Doctorate degree, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy, Volgograd State Medical University⁽¹⁾, e-mail: post@volgmed.ru

Поступила: 25.04.2017

Received: 25.04.2017